



PCT R 00 / 02393

10/04 9874

REC'D 26 SEP 2000

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

4

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 JUIN 2000

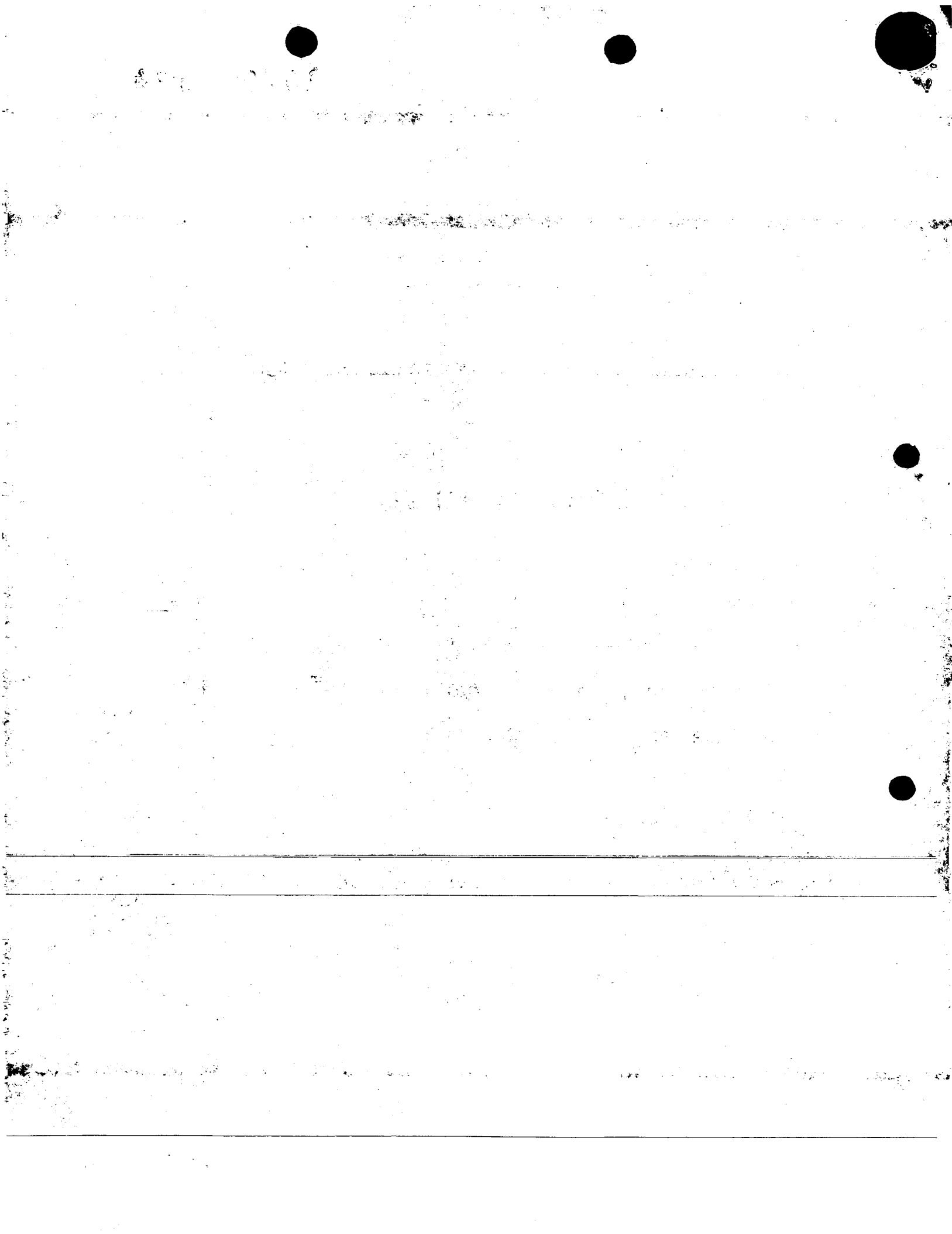
Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE', is enclosed in a stylized oval border.

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

SIEGE	
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE	26 bis, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS Cedex 08 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **26 AOUT 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9910810**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **26 AOUT 1999**

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

<input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention	<input type="checkbox"/> demande divisionnaire
<input type="checkbox"/> certificat d'utilité	<input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen
▼	
demande initiale	
<input type="checkbox"/> différencié	<input checked="" type="checkbox"/> immédiat
▼	
brevet d'invention	

Établissement du rapport de recherche

différencié immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

oui non

Titre de l'invention (200 caractères maximum) Agglomérats sphériques de téolithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 5 5 2 0 8 1 4 7 3

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Hoechst Marion Roussel

Forme juridique

Société Anonyme à
Directoire et Conseil
de Surveillance

Nationalité (s) **FRANCAISE**

Adresse (s) complète (s)

Pays

1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

oui non — Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

requise pour la 1ère fois requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTIÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
(nom et qualité du signataire)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RECEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

Marie-José TONNELLIER

Division Administrative des Brevets

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

99 10810

Cas 2524

Titre de l'invention : Agglomérats sphériques de téolithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

Le (s) soussigné (s) Marie-José TONNELLIER

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (*indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique*) :

- GODARD Jean-Yves

1A, Place des Fêtes
93340 LE RAINCY

- ROGNON Valérie

5, Rue des Fougères
93470 COUBRON

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire Le 14 mars 2000


Marie-José TONNELLIER

La présente invention a pour objet les agglomérats sphériques de téolithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

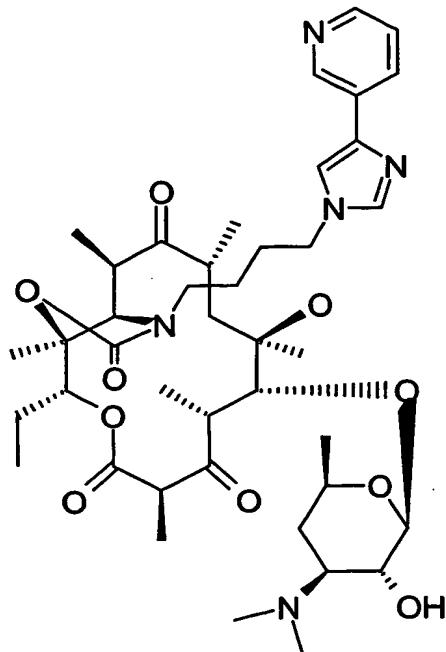
5 La téolithromycine ou 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine est un produit doué de propriétés antibiotiques de structure :

10

15

20

25



(I)

décrit et revendiqué dans le brevet européen 680967.

La voie orale est une forme d'administration privilégiée pour ce produit. Certains patients, les enfants en particulier ont des difficultés pour avaler les comprimés et 30 les gélules et de ce fait, il est souhaitable de disposer d'autres formes d'administration par exemple des suspensions orales, prêtes à l'emploi ou préparées extemporanément au moment de l'emploi.

La téolithromycine est un principe actif qui présente un mauvais goût. Il faut donc préparer des formes galéniques qui masquent le goût du produit et conservent néanmoins une bonne biodisponibilité.

Les qualités physico-chimiques de la téolithromycine sont

telles qu'elles permettent la micro-encapsulation, c'est-à-dire l'enrobage du principe actif par un polymère ou un mélange de polymères.

La micro-encapsulation peut être réalisée par

5 pulvérisation d'un polymère ou par polymérisation interfaciale ou par coacervation. Pour obtenir une bonne micro-encapsulation, il faut disposer de particules sphériques de principe actif, des particules qui ne soient ni trop petites, pour éviter qu'elles ne s'agglomèrent entre
10 elles, ni trop grosses pour que la dissolution ne soit trop lente, les particules doivent être sphériques pour que le recouvrement du principe actif par le polymère soit correct et pour obtenir une bonne cinétique de libération du principe actif.

15 L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télichromycine.

Les agglomérats sphériques sont obtenus comme indiqué ci-après par transformation directe des cristaux en amas de forme sphérique.

20 A propos des agglomérats sphériques en général, on peut se reporter à l'article de Frederica Guillaume et Anne-Marie Guyot-Hermann Il Farmaco XLVIII 1993 pages 473 et suivantes.

Les agglomérats de l'invention permettent une bonne micro-encapsulation et l'invention a notamment pour objet
25 l'application caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée, par exemple des micro-capsules.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de
30 télichromycine caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.

L'invention a tout spécialement pour objet les agglomérats sphériques de télichromycine caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et
35 150 microns et notamment les agglomérats sphériques de télichromycine caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une

taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téolithromycine, 5 puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téolithromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de téolithromycine dans l'acétone.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation 15 est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE :

20 a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- téolithromycine	64 g
- acétone pure anhydre	128 ml

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C 25 et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

- eau déminéralisée	0,26 ml.
---------------------	----------

b) Cristallisation

30 Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

- éther isopropylique	640 ml
- acétone pure anhydre	12,8 ml

35 On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout en agitant à 350 tr/min.

Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la

cristallisation avec de la téolithromycine micronisée 0,96 g mise en suspension par sonication dans :

éther isopropylique 3,2 ml

La cristallisation se développe immédiatement après
5 amorçage.

On agite pendant 15 minutes à $20 \pm 1^\circ\text{C}$ puis refroidit la suspension à $-10 \pm 1^\circ\text{C}$ en 30 minutes.

On introduit le reste de la solution acétonique :
solution acétonique de téolithromycine 157,2 g

10 On agite encore pendant 1 h à -10°C .

c) Isolement

On essore à fond et lave par clairçage à deux reprises avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

15 On sèche en étuve à 40°C sous vide. On tamise sur une grille de 500 μm .

On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de téolithromycine.

Granulométrie

20 La taille des particules est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC°.

Les résultats obtenus sont les suivants :

10 % des particules ont un diamètre < 77 microns

50 % des particules ont un diamètre < 107 microns

25 90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

1 cm = 150 microns.

Application

30 Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un polymère approprié des micro-capsules destinées à la préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants
35 et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de téolithromycine.
- 2) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 3) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 4) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téolithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téolithromycine qui cristallise progressivement.
- 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de téolithromycine dans l'acétone.
- 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
- 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
- 9) Application des agglomérats sphériques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.

1/1

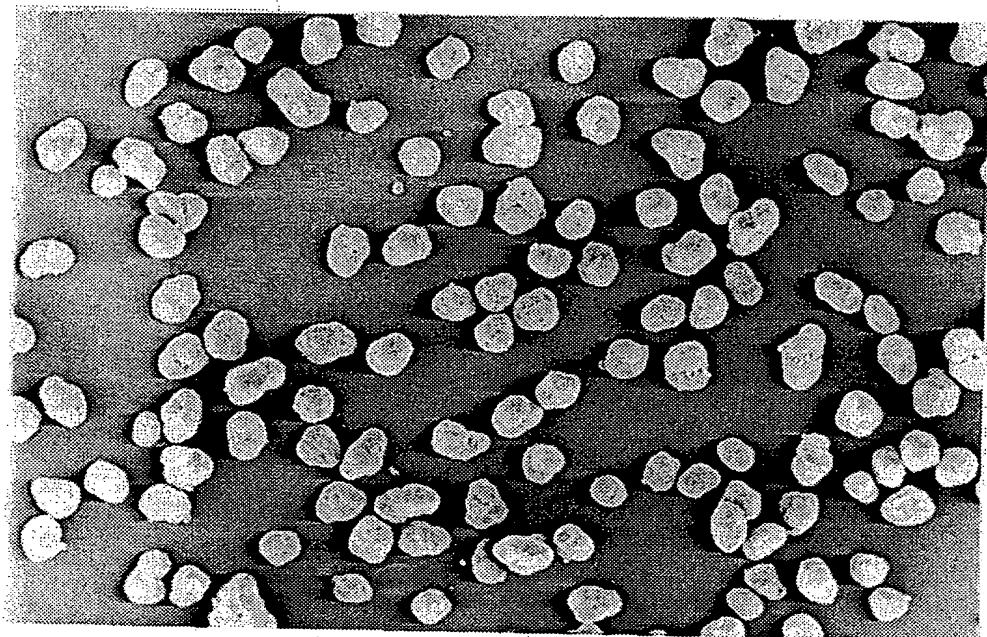


FIGURE 1